

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 11 月 3 日 (03.11.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/102050 A1

- (51) 国際特許分類: A01N 43/38, 43/40, A61K 7/075, 7/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005768
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田辺 知嗣 (TANABE, Satoshi); 〒344-0062 埼玉県春日部市粕壁東 3-4-2 1-204 Saitama (JP). 堀田 博樹 (HOTTA, Hiroki) [JP/JP]; 〒338-0001 埼玉県さいたま市中央区上落合 6-8-2 5 Saitama (JP). 戸谷 哲也 (TOYA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒501-1131 岐阜県岐阜市黒野 128-18 Gifu (JP). 細田 勝彦 (HOSODA, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒337-0015 埼玉県さいたま市見沼区蓮沼 276-5 Saitama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FLEA CONTROL AGENT CONTAINING N-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N 置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤

(57) Abstract: Conventional control agents against fleas parasitic on animals do not have sufficient selective toxicity and are hence not safe for the animals to which the control agents are applied. The control agents are not always satisfactory also in control effect and quick-acting properties. Intensive studies were made on the insecticidal activity of N-substituted indole compounds against fleas and on the safety thereof for mammals including pets. As a result, it was found that an N-substituted indole derivative, e.g., 1-(3-chloro-5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-3-(dichlorofluoromethylthio)indole, 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-3-(dichlorofluoromethylthio)indole, or 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-3-(trifluoromethylthio)indole, has high insecticidal activity and quick-acting properties and is lowly toxic to mammals including pets.

(57) 要約: 従来の動物に寄生するノミの防除剤は、適用生物に対して十分な選択毒性に基づく安全性を提供しているとは言えず、又その防除効果及び即効性の面に於いても必ずしも満足できるものではない。N 置換インドール化合物のノミに対する殺虫活性、及びペットを含む哺乳動物に対する安全性について鋭意検討を重ねた結果、N 置換インドール誘導体、例えば 1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール又は 1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチルチオ)インドールが高い殺虫活性と即効性を示し、更にペットを含む哺乳動物に対して毒性が低いことを見出した。

WO 2005/102050 A1

明 細 書

N置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤

技術分野

- 5 本発明はN置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤に関する。本防除剤は特にイヌ、ネコ等の伴侶動物に寄生するノミの駆除に利用することができる。

背景技術

- 10 近年、公衆衛生の飛躍的な改善によりハエ等の衛生害虫発生率が大幅に減少したものの、依然として動物、特にヒト、伴侶動物（イヌ、ネコ等）等に寄生するノミが問題となっている。その防除のための薬剤として、有機リン系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤、ピレスロイド系殺虫剤、IGR 剤と呼ばれる薬剤、クロロニコチニル系殺虫剤例えばイミダクロプリド、フェニルピラゾール系殺虫剤例えばフィプロニル（5-アミノ-
15 1-(2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)スルフィニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル）等が使用されている。

- 20 一方、米国特許第 3290332 号公報及び特開昭 55-151505 号公報には、N置換インドール誘導体を抗菌剤として用いることが記載されている。

特開平 6-92935 号公報には、N置換インドール誘導体をコナガ、ウンカ等の殺虫剤としての使用について記載されている。

- 25 又、特開 2000-26409 号公報においては、N-アリアル／ヘテロアリアル置換の複素環物質が記述されているが、インドール環の 3 位置換基は環状置換基のみである。

更に、米国特許第 5599774 号公報には、N置換インドール誘導体を除草剤として用いることが記載されている。

動物に寄生するノミの防除剤は、適用動物に対して十分な選択毒性に基づく安全性を提供しているとは言えず、その防除効果及び即効性の面

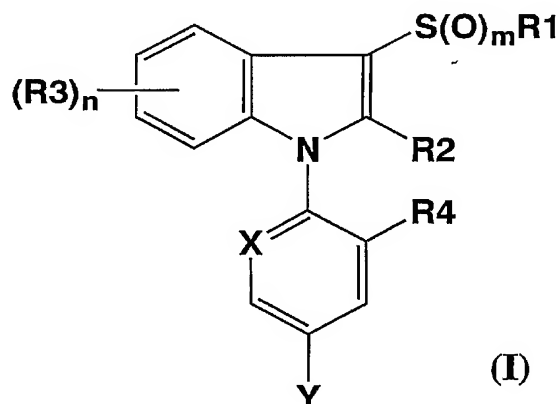
に於いても必ずしも満足できるものではない。例えばフィプロニルは劇物に分類されており、適用動物に対する安全性が懸念される。又、N置換インドール誘導体をノミ防除剤として伴侶動物等に適用する際に使い勝手のよい製剤も知られていなかった。

- 5 このような状況下、本願発明者らはN置換インドール化合物のノミに対する殺虫活性、及び哺乳動物に対する安全性について鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で表される化合物が高い殺虫活性と即効性を示し、更に哺乳類に対して毒性が低いことを見出し、本発明に至った。

10 発明の開示

すなわち本発明は、

(1) 一般式 (I)



- 15 [式中、X は CH、N 又は C-ハロゲン原子を示し；Y は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基又はニトロ基を示し；R1 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基を示し；R2、R3 及び R4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケ
- 20

ニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオシアナト基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基又は $S(O)_kR5$ (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基を示す) を示し；m は 0、1 又は 2 を示し；n は 1、2、3 又は 4 を示す] で表される N 置換インドール誘導体を含有することを特徴とするノミ防除剤、

(2) 一般式 (I) の X が N 又は C-ハロゲン原子；Y が水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基、ハロゲン原子；R1 がハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基；R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基；m が 0、1 又は 2；n が 1 又は 2 である上記 (1) 記載のノミ防除剤、

(3) 一般式 (I) の X が N 又は C-Cl；Y がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基；R1 がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基；R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C3 アルキル基又はハロゲン原子；m が 0、1 又は 2；n が 1 である上記 (1) 記載のノミ防除剤、

(4) 一般式 (I) の化合物が 1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール又は 1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメ

チルチオ) インドールである上記 (1) 記載のノミ防除剤、

(5) 防除されるノミが伴侶動物に寄生するノミである上記 (1) ~ (4) のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤、

5 (6) 上記 (1) ~ (5) のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用シャンプー剤又はリンス剤、

(7) 上記 (1) ~ (5) のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用液化滴剤、
に関する。

10 発明の実施するための最良の形態

本発明のノミ防除剤は、上記一般式 (I) の X が CH、N 又は C-ハロゲン原子；Y が水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基、ハロゲン原子、シア
15 ノ基又はニトロ基；R1 がハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基；R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アル
20 アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオシアナト基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル
25 基又は $S(O)_kR_5$ (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基を示す)；m が 0、1 又は 2；n が 1、2、3 又は 4 で表される N 置換インドール誘導体を含むことを特徴とする。

本発明におけるハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、

ヨウ素原子を示すが、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が好ましい。又、複数のハロゲン原子を置換基に含む場合には、それらは同一でも異なっているもよい。

5 本発明に使用される一般式 (I) の X としては、CH、N 又は C-ハロゲン原子が挙げられるが、特に好ましくは、N 又は C-Cl である。

本発明に使用される一般式 (I) の Y における C1-C5 アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の C1-C5 のアルキル基が挙げられ、具体例としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等である。ハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルキル基の具体例としては、クロロメチル基、ジクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

15 本発明に使用される一般式 (I) の Y における C2-C5 アルケニル基としては例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ、ハロゲン原子で置換されている C2-C5 アルケニル基としては例えばフルオロビニル基、クロロビニル基、トリクロロビニル基、3,3,3-トリフルオロプロペニル基、2-ブromo-2-ブテニル基、パーフルオロ-2-メチル-2-ペンテニル基等が挙げられる。

20 本発明に使用される一般式 (I) の Y における C2-C5 アルキニル基としては例えばエチニル基、プロピニル基等が挙げられ、ハロゲン原子で置換されている C2-C5 アルキニル基としては例えばクロロエチニル基、クロロプロピニル基等が挙げられる。

25 本発明に使用される一般式 (I) の Y における C1-C5 アルコキシル基としては、直鎖又は分岐鎖の C1-C5 アルコキシル基が挙げられ、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基及び tert-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルコキシル基の具体例としてはクロロメトキシ基、ブromoメトキシ基、ジクロロフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ

シ基、トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

一般式 (I) の Y として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基又はハロゲン原子であり、特に好ましくはハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C3 アルキル基であり、更に好ましくは、塩素原子、臭素原子又はトリフルオロメチル基である。

本発明に使用される一般式 (I) の R1 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基としては、上記 Y における C1-C5 アルキル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルキル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式 (I) の R1 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基としては、上記 Y における C1-C5 アルコキシ基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルコキシ基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

一般式 (I) の R1 として好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基であり、特に好ましくはハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基であり、具体的にはトリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリクロロメチル基である。

本発明に使用される一般式 (I) の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基としては、上記 Y における C1-C5 アルキル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルキル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式 (I) の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基としては、上記 Y における C2-C5 アルケニル基及びハロゲン原子で置換されている C2-C5 アルケニル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式（I）の R₂、R₃ 及び R₄ におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C₂-C₅ アルキニル基としては、上記 Y における C₂-C₅ アルキニル基及びハロゲン原子で置換されている C₂-C₅ アルキニル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

5 本発明に使用される一般式（I）の R₂、R₃ 及び R₄ におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C₁-C₅ アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル基等が挙げられる。

10 本発明に使用される一般式（I）の R₂、R₃ 及び R₄ におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C₁-C₅ アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル基等が挙げられる。

15 本発明に使用される一般式（I）の R₂、R₃ 及び R₄ におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C₁-C₅ アルコキシシル基としては、上記 Y における C₁-C₅ アルコキシシル基及びハロゲン原子で置換されている C₁-C₅ アルコキシシル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

20 本発明に使用される一般式（I）の R₂、R₃ 及び R₄ において S(0)_kR₅ の R₅ におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C₁-C₅ アルキル基としては、上記 Y における C₁-C₅ アルキル基及びハロゲン原子で置換されている C₁-C₅ アルキル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。なお、k は 0、1 又は 2 を取り得る。

25 一般式（I）の R₂ として好ましくは、水素原子、無置換の C₁-C₅ アルキル基又はハロゲン原子であり、特に好ましくは水素原子又はメチル基である。

一般式（I）の R₃ として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁-C₅ アルコキシシル基、ハロゲン原子、シアノ基であり、特に好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メ

トキシ基、シアノ基である。又その置換位置についてはインドール環の4位、5位又は6位が好ましく、その中で5位が特に好ましい。

一般式(I)のR4として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシ基であり、特に好ましくは塩素原子、
5 フッ素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基である。

本発明に使用される一般式(I)のmとしては0、1又は2を取り得るが、0又は2が好ましい。

本発明に使用される一般式(I)のnとしては1、2、3又は4のいずれかを取り得るが、1又は2が好ましく、特に1が好ましい。
10

本発明のノミ防除剤に使用される一般式(I)の化合物としては、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)-5-フルオロインドール、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)-2-メチルインドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチルチオ)インドール等が挙げられ、特に好ましくは、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチルチオ)インドールが挙げられる。
15
20
25

上記一般式(I)の化合物をノミ防除剤として用いる場合、N置換インドール誘導体のみをそのまま用いてもよいが、寄生虫をより簡便且つ効果的に防除するために、液化滴剤、液剤、噴霧剤、泡状製剤、錠剤、

顆粒剤、細粒剤、粉剤、カプセル剤、注射剤、座剤、チュアブル剤等の剤型での使用法、シャンプー剤やリンス剤に混合しての使用法、首輪に仕込んだ使用法、飼料と混合しての使用法等殺寄生虫剤として許容される多様な態様で、適用生物体の全体又は部分へ投与することが好ましい。

- 5 中でも液化滴剤、シャンプー剤又はリンス剤が特に好ましい。

例えば液化滴剤は、N置換インドール誘導体 0.1～20 重量部及び、グリコール又はグリコールモノアルキルエーテル 10～95 重量部含有する液状の皮膚投与剤であり、必要により適宜他の成分を含有させることができる。他の成分としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロ

10 パノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、炭酸プロピレン、N-メチル-2-ピロリドン、水等のグリコール又はグリコールモノアルキルエーテルと容易に混和する液状担体が挙げられる。

該液化滴剤は通常スポットオン処理又はポアオン処理等の局所処理法により動物へ適用され、これにより外部寄生虫を効率的に防除すること

15 ができる。

スポットオン処理法は動物体の肩甲骨背部の皮膚等に液状の外部寄生虫防除剤を滴下することにより、外部寄生虫を防除する方法である。

ポアオン処理法は動物の背中線に沿って液状の外部寄生虫防除剤を注ぎ、次いで本防除剤が体表に広がることにより、外部寄生虫を防除す

20 る方法である。

本防除剤の動物への適用量は例えば、組成物として通常 0.001ml/kg～10ml/kg であり、N置換インドール誘導体量としては 0.1mg/kg～3000mg/kg である。

- 又、例えば噴霧剤は、N置換インドール誘導体 0.1～20 重量部、グリ
- 25 コール類又はグリコールモノアルキルエーテル類、アルコール類及び界面活性剤を 10～95 重量部含有する液状の外部寄生虫防除剤であるが、必要により適宜、他の成分を含有し得る。例えば、グリコール類又はグリコールモノアルキルエーテル類としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール等を例示することができ、アル

コール類としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等を例示することができる。界面活性剤としては、高級アルコール硫酸ナトリウム、ステアシルメチルアンモニウムクロライド、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ラウリルベタイン等の陰イオン系界面活性剤、陽イオン系界面活性剤、両性イオン系界面活性剤があげられる。本防除剤の動物への施用量は適用する動物あたり、組成物として通常 0.01ml/kg~10ml/kg 程度、N置換インドール誘導体量として、0.1mg/kg~3000mg/kg 程度である。

カプセル剤、丸剤又は錠剤は、N置換インドール誘導体を適当に小分けし、希釈剤又はキャリアーと混合し、更に澱粉、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等のような崩壊剤及び／又は結合剤を加え、必要に応じて打錠することによって調製可能である。

注射剤は、無菌溶液としての調製が必要であるが、これには他の物質、例えばその溶液を血液と等張にさせるのに十分な塩又はブドウ糖が含まれていてもよい。使用可能な液体キャリアーには、ごま油等の植物油、トリアセチン等のようなグリセリド、安息香酸ベンジル、ミリスチン酸イソプロピル及びプロピレングリコールの脂肪酸誘導体等のようなエステルと共に、ピロリドン、グリセロールホルマール等のような有機溶媒も含まれる。この製剤は上記液体キャリアー中に活性成分を例えば 0.01~10 重量%含むように、溶解又は懸濁させることによって調製される。

又、シャンプー剤又はリンス剤に混合して使用方法としては、市販のシャンプー剤又はリンス剤にN置換インドール誘導体を 0.01~10%、好ましくは 0.1~2%含ませて調製することもできる。又、動物用に通常用いられるシャンプー剤又はリンス剤の成分とN置換インドール誘導体からなる専用シャンプー剤又はリンス剤を調製することもでき、N置換インドール誘導体の濃度としては、0.01~10%程度、好ましくは 0.1~2%程度である。具体的には、例えばN置換インドール誘導体、許容される溶媒、溶解補助剤又は乳化剤、洗剤又はトリートメント剤、

水等により調製される。更に、芳香剤、増粘剤又は粘度調節剤、pH調整剤等を含んでもよい。許容される溶媒として、グリコール又はグリコールモノアルキルエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類等が例示される。

その他の製剤についても、一般的に知られている界面活性剤、希釈剤、添加剤、安定剤等の、組成物の調製に必要とされる成分を加えてつくることができる。

又、本発明のノミ防除剤は動物の餌と一緒に投与することも可能で、そのために濃縮した餌へ添加した物又はプレミックスを調製することもできる。

本発明のノミ防除剤は他の殺虫剤、殺線虫剤、他の殺ノミ剤、更には共力剤等と混合・併用することもできる。これらの例としては、例えばダイアジノンや DDVP (2,2-Dichlorovinyl-0,0-dimethylphosphate) 等の有機リン系化合物、カルボスルファン等のカーバメート系化合物、シクロプロトリン、エトフェンプロクス、アレスリン、パーメスリン等のピレスロイド系化合物、イミダクロプリド等のクロロニコチニル系化合物、フィプロニル等のフェニルピラゾール系化合物、ルフェヌロン等のベンゾイルウレア系化合物、メトプレン、ピリプロキシフェン等の幼若ホルモン類似化合物、クロマフェノジド、テブフェノジド等のヒドラジン系化合物、ミルベマイシン、イベルメクチン、モキシデクチン、セラメクチン等のマクロライド系化合物、その他ブプロフェジン、アザディラクチン等との使用が挙げられる。

上記製剤の投与方法については、各々の製剤において行われている通常の方法にて実施することができ、その投与量としては、副作用がなくノミの防除に効果が発揮される量であれば特に限定されないが、通常0.01mg/kg～3000mg/kg程度であり、好ましくは0.1mg/kg～1500mg/kg程度であり、特に好ましくは1mg/kg～500mg/kg程度である。

本発明のノミ防除剤の投与間隔は、その有効成分が投与生物に有効量

残留し、目的とする効果を十分発揮できる期間から設定すればよく、生物種、試用化合物、製剤型によって異なる。例えば液化滴剤ではおおよそ投与間隔は1ヶ月から1年程であり、好ましくは1ヶ月から6ヶ月であり、特に好ましくは1ヶ月から3ヶ月である。

- 5 本発明のノミ防除剤の適用できるノミは、哺乳動物に寄生するノミであれば特に限定されないが、特に伴侶動物に寄生するノミが挙げられる。具体的にはヒトノミ (*Pulex irritans*)、イヌノミ (*Ctenocephalides canis*)、ネコノミ (*Ctenocephalides felis*)、ネズミノミ等である。

- 10 伴侶動物 (コンパニオンアニマル) とは、通常、家庭で飼育されるイヌ、ネコ、ハムスター、うさぎ等のことである。

次に本発明に使用される上記一般式 (I) で表される化合物の代表例を表1に示す。

表1

	NO.	X	Y	m	R1	R2	R3	R4	n
15	1	N	CF ₃	0	CC12F	H	H	Cl	1
	2	N	CF ₃	0	CC12F	H	5-F	Cl	1
	3	N	CF ₃	0	CC12F	H	5-Cl	Cl	1
	4	N	CF ₃	0	CC12F	H	5-Br	Cl	1
	5	N	CF ₃	0	CC12F	H	5-OCH ₃	Cl	1
20	6	N	CF ₃	0	CC12F	H	5-CN	Cl	1
	7	N	CF ₃	0	CC12F	H	4-Cl	Cl	1
	8	N	CF ₃	0	CC12F	H	6-Cl	Cl	1
	9	N	CF ₃	0	CF ₃	H	H	Cl	1
	10	N	CF ₃	0	CF ₃	H	5-Cl	Cl	1
25	11	N	CF ₃	0	CC13	H	H	Cl	1
	12	N	CF ₃	0	CC13	H	5-Cl	Cl	1
	13	N	Cl	0	CC12F	H	H	Cl	1
	14	N	CF ₃	0	CC12F	CH ₃	H	Cl	1
	15	N	CF ₃	1	CC12F	H	H	Cl	1

	16	N	CF3	2	CC12F	H	H	Cl	1
	17	CC1	CF3	0	CC12F	H	H	Cl	1
	18	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-F	Cl	1
	19	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-Cl	Cl	1
5	20	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-Br	Cl	1
	21	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-OCH3	Cl	1
	22	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-CN	Cl	1
	23	CC1	CF3	0	CC12F	H	4-Cl	Cl	1
	24	CC1	CF3	0	CC12F	H	6-Cl	Cl	1
10	25	CC1	CF3	0	CF3	H	H	Cl	1
	26	CC1	CF3	0	CF3	H	5-Cl	Cl	1
	27	CC1	CF3	0	CC13	H	H	Cl	1
	28	CC1	CF3	0	CC13	H	5-Cl	Cl	1
	29	CC1	Cl	0	CC12F	H	H	Cl	1
15	30	CC1	CF3	0	CC12F	CH3	H	Cl	1
	31	CC1	CF3	1	CC12F	H	H	Cl	1
	32	CC1	CF3	2	CC12F	H	H	Cl	1

実施例

- 20 以下にN置換インドール誘導体を用いたノミの防除効果と乳剤、液化滴剤、シャンプー剤・リンス剤を実施例として示すが、本願発明はこの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 乳剤

- 25 ジメチルスルホキサイド 85 重量部、キシレン 85 重量部、ニューカルゲン 900（竹本油脂社製）20 重量部を混合溶解した。この混合溶液 90 重量部に表 1 の No. 17 又は No. 25 の化合物 10 量部を混合し乳剤とした。

実施例 2 液化滴剤

ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部、エタノール 15 重量部を混合溶解した。この混合溶液 80 重量部に No.17 又は No.25 の化合物 20 量部を混合し 20% 液化滴剤とした。同様に 10%、30% 液化滴剤も調製された。

5

実施例 3 シャンプー剤・リンス剤

市販のイヌ用又はネコ用シャンプー又はリンスに表 1 の No.25 の化合物を 1% 加え、十分に攪拌し均一にする。このようにしてノミ防除用シャンプー剤又はノミ防除用リンス剤を得る。

10

実施例 4 N置換インドール誘導体のネコノミに対する効果 (1)

各化合物を所定濃度になるようにアセトン溶液に溶解し、その 0.1ml を直径 2.8cm、高さ 12cm のガラスチューブの底に滴下し、風乾した。風乾後、ネコノミ成虫 10 匹をガラスチューブに入れナイロンメッシュで蓋をし、室温：26℃、湿度：80%条件下に静置した。3 時間後のノックダウン (KD) 及び 24、48 時間後の生死を判定し、ノックダウン率、死虫率を算出した。表 1 の化合物 No.1、2、3、14、17、19、25 及び 32 について試験結果を表 2 に示す。フィプロニルをポジティブコントロールとして用いた。薬剤無処理を対照とした。

15

20

表 2

化合物	(mg/tube)	3 時間後 (KD)	1 日後 (死亡率)	2 日後 (死亡率)
25	1	80	100	100
	0.1	0	100	100
	0.01	0	70	100
	0.001	0	10	40
2	1	0	100	100
	0.1	0	100	100

		0.01	0	10	50
		0.001	0	0	0
	3	1	0	50	90
5		0.1	0	40	70
		0.01	0	10	20
		0.001	0	20	20
	14	1	0	100	100
10		0.1	0	100	100
		0.01	0	50	100
		0.001	0	20	30
	17	1	50	100	100
15		0.1	0	100	100
		0.01	0	70	100
		0.001	0	10	40
	19	1	0	100	100
20		0.1	0	60	100
		0.01	0	30	90
	25	1	100	90	100
		0.1	10	100	100
25		0.01	0	70	100
		0.001	0	0	30
	32	1	0	100	100
		0.1	0	30	100

	0.01	0	0	20
	0.001	0	0	0
フィプロニル 1	0	100	100	
5	0.1	0	100	100
	0.01	0	20	90
	0.001	0	20	20
対照	0	0	0	

10

表 2 の結果より、化合物 No. 1、No. 17 及び No. 25 の N 置換インドール誘導体は、0.01mg という低濃度で 1 日後にはネコノミの死亡率 70%を示したことは、N 置換インドール誘導体の高い殺虫活性と即効性を表している。

15

実施例 5 N 置換インドール誘導体のネコノミに対する効果 (2)

化合物 No. 17 及びフィプロニルを液化滴剤製剤基材 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部とエタノール 15 重量部の混合液) に 10% になるように溶解し、1 日前にネコノミ 30 匹を寄生させたネコ
20 の背甲部にその溶解溶液を 0.5ml 滴下した。滴下後、8 時間後までは 2 時間毎にネコ体上より落下したノミを数え累積落下率を算出し、更に 2 4 時間後に落下したノミを数え 1 日後までの累積落下率を算出した。又、滴下 2 日後にノミ取りグシを用いてネコ体上の生存ノミ数を数えた。試験結果を表 3 に示す。

25

表 3

化合物	累積落下率 (%)				
	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	24 時間後
1 7	0	1 5	3 7	4 7	1 0 0

フィプロニル 0 3 2 0 2 7 9 0

表 3 の結果より、化合物 No.17 は、速効的にネコ体上よりノミを落下させる効力を示した。なお、落下後のノミは数時間以内に死亡した。一方、対照として用いたフィプロニルを滴下したネコの体上に 2 4 時間後、3 匹の死亡したノミが認められた。

実施例 6 N 置換インドール誘導体のネコノミに対する効果 (3)

化合物 No.17 を液化滴剤製剤基材 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部とエタノール 15 重量部の混合液) に 10% になるように溶解し、ネコの背甲部にその溶解溶液を 0.5ml 滴下した。滴下後、所定週後にネコノミ成虫 3 0 匹をネコ体上に寄生させた。寄生後 2 日目にノミ取りグシを用いてネコ体上の生存ノミ数を数えた。試験結果を表 4 に示す。

表 4

投与後の週間数	1	2	4	6	8
寄生後 2 日目の					
生存ノミ数 (匹)	0	0	0	6	1 3

表 4 の結果より、化合物 No.17 は 4 週間後までノミを完全に死亡させ、6 週間後に 3 0 匹中 6 匹、8 週間後に 1 3 匹のノミの生存が認められた。即ち、No.17 の残効性は 6 週間程度あり、長期間であった。

試験例 1 N 置換インドール誘導体のマウスに対する毒性試験

表 1 の化合物又はフィプロニルをオリーブ油に所定濃度になるように溶解し、ゾンデを用いて std:ddy 系雄マウスの胃内に直接投与した。投与薬量は 30mg/kg、100mg/kg とした。投与 3 時間後、1、7、14 日後に生死を観察した。表 1 の化合物 No.14、17 及び 25 について試験結果を

表 5 に示す。

表 5

			累積死亡率(死亡数・供試数)			
	化合物	投与量(mg/kg)	3 時間後	1 日後	7 日後	14 日後
5	14	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
	17	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
10	25	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
	25	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
15	フィプロニル	30	0/5	1/5	1/5	1/5
		100	1/5	5/5	5/5	5/5

表 5 の結果より、本試験は、N置換インドール誘導体がマウスに対し低毒性であることを示している。

20

試験例 2 N置換インドール誘導体のネコに対する毒性試験

化合物 No. 17 を液化滴剤製剤基材(ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部とエタノール 15 重量部の混合液)に 10%、20%、30% になるように溶解し、ネコの背甲部にその溶解溶液を 0.5ml スポットオン滴下した。滴下後、ネコの臨床症状を観察した。試験結果を表 6 に示す。

25

表 6

化合物	滴下濃度 (%)	臨床症状
-----	----------	------

1 7	1 0	所見は認められなかった
	2 0	所見は認められなかった
	3 0	所見は認められなかった

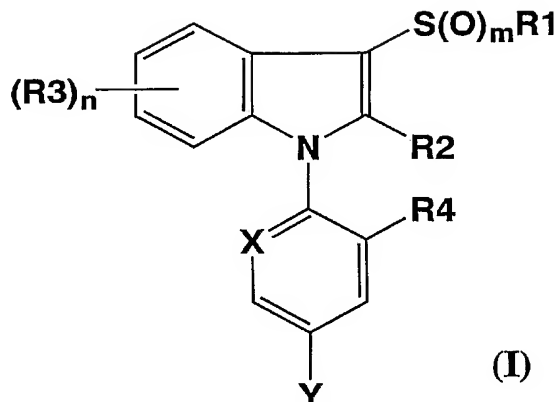
- 5 表 6 の結果より、化合物 No.17 の 10、20、30% 液化滴剤用溶液のスポットオン滴下による異常所見は認められず、薬剤の影響は認められなかった。このことは、化合物 No.17 がネコに対しても低毒性であることを示している。

10 産業上の利用可能性

- 本発明の N 置換インドール誘導体を含むノミ防除剤は、動物に寄生するノミに防除効果を有し、特に最近、ネコ以外にも寄生宿主を広げているネコノミに強い防除効果を示すことは伴侶動物等のノミ防除において優れた防除効果と即効性を持つことを示唆する。即効性を示すことは、ノミが仲介する病気等の動物体への感染が起き辛いことを意味する。
- 15 又、本発明のノミ防除剤はペットを含む哺乳類に対し低毒性であるという高い有用性も備えている。更に、乳剤、液化滴剤やシャンプー剤・リンス剤にすることにより使い勝手のよいノミ防除剤を提供する。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



〔式中、X は CH、N 又は C-ハロゲン原子を示し；Y は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基又はニトロ基を示し；R1 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基を示し；R2、R3 及び R4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオシアナト基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシ基又は $S(O)_kR5$ (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基を示す) を示し；m は 0、1 又は 2 を示し；n は 1、2、3 又は 4 を示す〕で表される N 置換インドール誘導体を含むことを特徴とするノミ防除剤。

2. 一般式 (I) の X が N 又は C-ハロゲン原子；Y が水素原子、ハロゲン

- ン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基又はハロゲン原子；R1 がハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基；R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基；m が 0、1 又は 2；n が 1 又は 2 である請求項 1 記載のノミ防除剤。
3. 一般式 (I) の X が N 又は C-Cl；Y がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基；R1 がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基；R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C3 アルキル基又はハロゲン原子；m が 0、1 又は 2；n が 1 である請求項 1 記載のノミ防除剤。
4. 一般式 (I) の化合物が 1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ジクロロフルオロメチルチオ) インドール、1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (ジクロロフルオロメチルチオ) インドール又は 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチルチオ) インドールである請求項 1 記載のノミ防除剤。
5. 防除されるノミが伴侶動物に寄生するノミである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤。
6. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用シャンプー剤又はリンス剤。
7. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用液化滴剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08//C11D3/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08//C11D3/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-146810 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 21 May, 2003 (21.05.03), Full text (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2004 (12.07.04)Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08 //C11D3/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08 //C11D3/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-146810 A (日本化薬株式会社) 2003.05.21, 全文 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.07.2004

国際調査報告の発送日

03.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4H

3235

電話番号 03-3581-1101 内線 3441